

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



DEUTSCHES  
PATENTAMT

②1 Aktenzeichen: P 41 32 182.0  
②2 Anmeldetag: 24. 9. 91  
④3 Offenlegungstag: 25. 3. 93

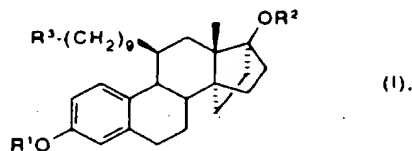
DE 41 32 182 A 1

⑦1 Anmelder:  
Schering AG Berlin und Bergkamen, 1000 Berlin, DE

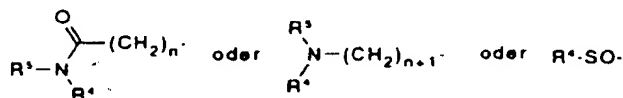
⑦2 Erfinder:  
Bohlmann, Rolf, Dr.; Künzer, Hermann, Dr.;  
Muhn-Seipoldy, Hans-Peter, Dr.; Nishino, Yukishige,  
Dr.; Schneider, Martin, Dr., 1000 Berlin, DE

⑤4 11 $\beta$ -Substituierte 14, 17-Ethanoestratriene, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln

⑤7 Es werden neue 11 $\beta$ -substituierte 14,17-Ethanoestratriene der allgemeinen Formel I



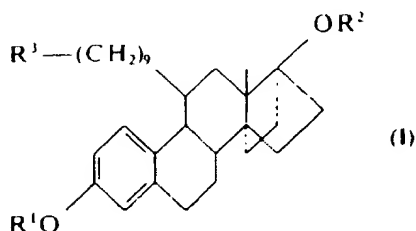
beschrieben,  
worin R<sup>1</sup> für ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkanoyl-, eine Benzoyl-, eine gerad- oder verzweigt-kettige C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl-, eine C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder eine C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcycloalkylgruppe, R<sup>2</sup> für ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkanoylgruppe und R<sup>3</sup> für eine Gruppierung



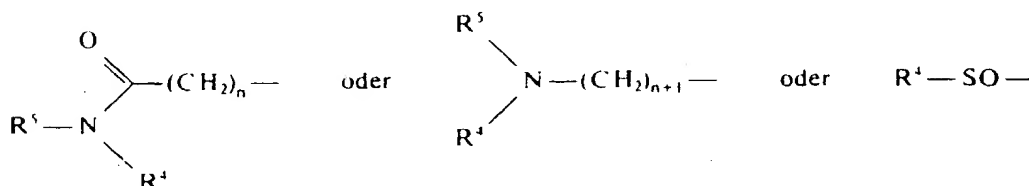
stehen, wobei n 0, 1 oder 2 ist und R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylgruppe, die auch teilweise fluoriert vorliegen kann, bedeuten, ein Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Präparate, sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln. Die neuen Verbindungen besitzen starke antiestrogene Wirksamkeit.

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft 11 $\beta$ -substituierte 14,17-Ethanoestratriene der allgemeinen Formel I



worin R¹ für ein Wasserstoffatom, eine C₁–C₁₂-Alkanoyl-, eine Benzoyl-, eine gerad- oder verzweigt-kettige C₁–C₁₂-Alkyl-, eine C₃–C₇-Cycloalkyl- oder eine C₄–C₈-Alkylcycloalkylgruppe, R² für ein Wasserstoffatom oder eine C₁–C₁₂-Alkanoylgruppe und R³ für eine Gruppierung



stehen, wobei n 0, 1 oder 2 ist und R⁴ oder R⁵ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte C₁–C₈-Alkylgruppe, die auch teilweise fluoriert vorliegen kann, bedeuten, ein Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Präparate, sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

Steht R¹ und/oder R² für eine Alkanoylgruppe, ist in erster Linie an eine Acetyl- oder Propionylgruppe gedacht; für R¹ in der Bedeutung einer Alkylgruppe kommen vor allem die Methyl- oder Ethylgruppe in Betracht. Als Cycloalkylgruppe für den Substituenten R¹ ist beispielsweise die Cyclopropyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylgruppe und als Alkylcycloalkylgruppe die Methylcyclopropyl- und Methylcyclopentylgruppe zu nennen.

Im Sinne der Erfindung besonders bevorzugte Verbindungen sind:

- 11-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid,
- 11-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl)-amid,
- 14,17-Ethano-11 $\beta$ -(11-N-methyl-N-isopropylaminoundecyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol,
- 9-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-nonyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentyl-sulfoxid,
- 10-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-decansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid,
- 12-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-dodecansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid,
- 11-(3-Benzoyloxy-14,17-ethano-17-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid,
- 11-(14,17-Ethano-17-hydroxy-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid.

Steroidale Antiestrogene, die im wesentlichen frei von einer estrogenen Restwirkung sind (reine Antiestrogene), gehen aus den EP-A 01 38 504 und EP 03 84 842 hervor. Aus der Vielzahl der in der EP-A 01 38 504 beschriebenen Substanzen ist insbesondere das 11-(3,17 $\beta$ -Dihydroxy-1,3,5(10)-estratrien-7 $\alpha$ -yl)-undecansäure-(N-butyl-N-methyl)-amid hervorzuheben.

Eine Erhöhung der estrogenen Wirksamkeit gegenüber Estradiol bei peroraler Applikation durch Einführung einer 14,17-Ethanoüberbrückung wurde bei den in der internationalen Patentanmeldung WO 88/01 275 beschriebenen 14,17-Ethanoestratrienen beobachtet, die am C-7- und C-11-Atom je zwei Wasserstoffatome als Substituenten tragen.

Es wurde nunmehr gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I eine besonders hohe Affinität zum Estrogenrezeptor aufweisen und bei peroraler Applikation reine Antiestrogene mit sehr starker antiestrogenen Wirkung sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich somit zur Therapie von estrogenabhängigen Erkrankungen, zum Beispiel anovulatorischer Infertilität, Prostatahyperplasie, Mammacarcinom, Endometriumcarcinom und Melanom.

Die tägliche Dosis zur Behandlung der genannten Krankheiten beträgt typischerweise 0,1 bis 25 mg/kg; beim Menschen entspricht dies einer täglichen Dosis von 5 bis 1250 mg. Eine Dosis-einheit enthält erfindungsgemäß 5 bis 500 mg einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff einen oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen, gegebenenfalls in Mischung mit

anderen pharmakologisch beziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können.

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche infrage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, 1961, Seite 72 u. ff.; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg 1971.

Die Verbindungen können oral oder parenteral, beispielsweise intraperitoneal, intramuskulär, subkutan oder perkutan verabreicht werden. Die Verbindungen können auch in das Gewebe implantiert werden. Die zu verabreichende Menge der Verbindung schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In Abhängigkeit des zu behandelnden Zustands und der Art der Verabreichung kann die Menge der verabreichten Verbindung 0,01 — 100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 — 20 mg/kg Körpergewicht, je Tag betragen.

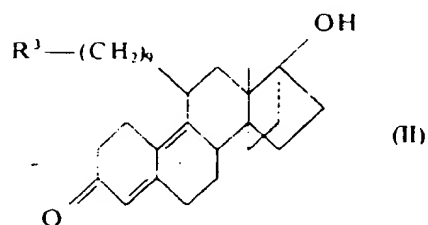
Zur oralen Verabreichung kommen Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragees usw. infrage. Die Dosierungseinheiten können neben dem Wirkstoff einen pharmazeutisch verträglichen Träger, wie zum Beispiel Stärke, Zucker, Sorbit, Gelatine, Gleitmittel, Kieselsäure, Talkum usw., enthalten.

Zur parenteralen Verabreichung können die Wirkstoffe in einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert sein. Als Verdünnungsmittel werden sehr häufig Öle mit oder ohne Zusatz eines Lösungsvermittlers, eines oberflächenaktiven Mittels, eines Suspendier- oder Emulgiermittels verwendet. Beispiele für verwendete Öle sind Olivenöl, Erdnußöl, Baumwollsaamenöl, Sojabohnenöl, Rizinusöl und Sesamöl.

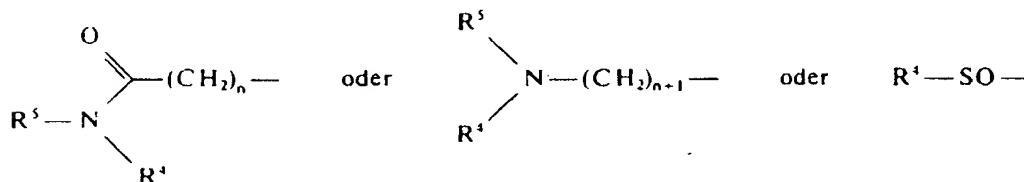
Die Verbindungen lassen sich auch in Form einer Depotinjektion oder eines Implantatpräparats anwenden, die so formuliert sein können, daß eine verzögerte Wirkstoff-Freigabe ermöglicht wird.

Implantate können als inerte Materialien zum Beispiel biologisch abbaubare Polymere enthalten oder synthetische Silikone wie zum Beispiel Silikonkautschuk. Die Wirkstoffe können außerdem zur perkutanen Applikation zum Beispiel in ein Pflaster eingearbeitet werden.

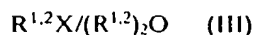
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden erfindungsgemäß hergestellt, indem eine Verbindung der allgemeinen Formel II



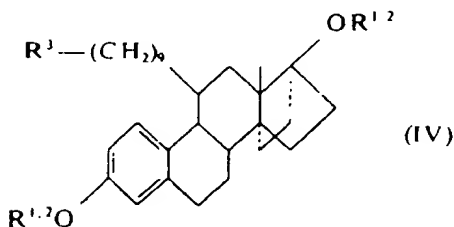
worin  $R^3$  die in Formel I angegebenen Bedeutungen



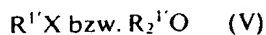
hat, mit einem Säurehalogenid/Säureanhydrid-Gemisch



worin  $\text{R}^{1,2}$  eine  $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ -Alkanoylgruppe sowie X ein Chlor- oder Bromatom bedeuten, zur entsprechenden 1,3,5(10)-Trien-3-hydroxy-Verbindung der allgemeinen Formel IV



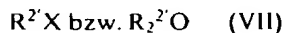
aromatisiert und diese anschließend gegebenenfalls partiell oder vollständig verseift, gegebenenfalls partiell in 3-Position oder vollständig in 3- und 17-Position mit einem Säurehalogenid oder -anhydrid der allgemeinen Formel V



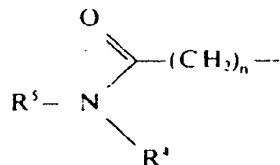
worin  $R^1$  eine  $C_1-C_{12}$ -Alkanoyl- oder Benzoylgruppe sowie X ein Chlor- oder Bromatom bedeuten, verestert oder partiell in 3-Position mit einem Alkylhalogenid der allgemeinen Formel VI



worin  $R^1$  eine gerad- oder verzweigt-kettige  $C_1-C_{12}$ -Alkyl-, eine  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl- oder eine  $C_4-C_8$ -Alkylcycloalkylgruppe sowie Y ein Chlor-, Brom- oder Iodatome bedeuten, verethert und gegebenenfalls in 17-Position mit einem Säurehalogenid- oder -anhydrid der allgemeinen Formel VII



worin  $R^2$  eine  $C_1-C_{12}$ -Alkanoylgruppe sowie X ein Chlor- oder Bromatom bedeuten, verestert und wenn  $R^3$  für den Carbonsäureamidrest

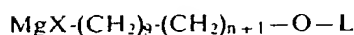


steht gewünschtenfalls dessen Ketogruppe vollständig reduziert wird.

Die Aromatisierung erfolgt mit einem Säurehalogenid/Säureanhydrid. Die partielle Veresterung oder Veretherung der 3-Hydroxygruppe bzw. die vollständige Veresterung der 3- und 17-Hydroxygruppe erfolgt nach gängigen Methoden. Die vollständige Reduktion der Ketogruppe des Carbonsäureamids kann mit Lithiumaluminiumhydrid oder ähnlichen Reduktionsmitteln nach ebenfalls üblichen Verfahren erfolgen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung. Innerhalb der Beispiele ist auch die Darstellung der benötigten Verbindungen der allgemeinen Formel II sowie erstmals die Darstellung von 4,4,5,5,5-Pentafluorpentanol sowie dessen Umsetzung zu 4,4,5,5,5-Pentafluorpentylmercaptan beschrieben. Weitere homologe Fluoralkanole, die zur Synthese weiterer erfindungsgemäßer Verbindungen, worin  $R^4$  eine teilweise fluoriierte Alkylgruppe darstellt, sind durch analoge Vorgehensweise erhältlich.

3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldioxy)-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-14,17-ethano-estr-9(11)-en-17-ol (Scholz, S. et al., Liebigs Ann. Chem., (1989), S. 151 (13b)) wird über die 9(11)-Doppelbindung unter Kupfer-Katalyse in 11-Stellung mit einem Grignardreagenz der Formel



worin X ein Chlor-, Brom- oder Iodatome, L eine Hydroxyschutzgruppe wie etwa die Tertiär-butyl-dimethylsilylgruppe und n 0,1 oder 2 ist bzw.  $\text{MgX}-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-R^4$ , worin X die obenstehende und  $R^4$  die in Formel I angegebene Bedeutung haben, verknüpft.

Anschließend wird die 4,9-Dien-3-on-Struktur durch Behandlung des Grignard-Additionsproduktes im mäßig sauren Medium (beispielsweise in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und halbkonzentrierter Essigsäure) etabliert, wobei auch die gegebenenfalls vorhandene endständige Hydroxyschutzgruppe L abgespalten wird. Die  $\omega$ -Hydroxygruppe kann dann gewünschtenfalls nach gängigen Verfahren zur entsprechenden Carbonsäure oxidiert werden (z. B. mit Jones' Reagenz). Die  $\omega$ -Hydroxygruppe bzw. Carboxylgruppe wird abschließend mit einem Amin  $\text{H}-\text{NR}^4\text{R}^5$ , worin  $R^4$  und  $R^5$  die in Formel I angegebene Bedeutung haben, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit endständiger Amin- oder Amidgruppe im 11 $\beta$ -Alkylsubstituenten umgesetzt.

Im Falle der endständigen Funktion  $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^4$  muß dieses Sulid zum Erhalt einer Verbindung der allgemeinen Formel noch zum entsprechenden Sulfoxid  $-\text{S}-\text{R}^4$ , beispielsweise mit Natriumperiodat, aufoxidiert werden.

#### Beispiel 1

11-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid

#### a) 11-Bromundecyltertiärbutyldimethylsilylether

100 g 11-Bromundecanol (Fluka) werden in 240 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 25°C mit 58 g Imidazol sowie 74,3 g tertärbutyldimethylsilylchlorid in 80 ml Tetrahydrofuran versetzt und 2 h bei 25°C gerührt. Zur Aufarbeitung gibt man 700 ml Diethylether hinzu, filtriert das ausgefallene Hydrochlorid ab, engt im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert an Kieselgel mit Hexan/Toluol. Man erhält 136,9 g 11-Bromundecyltertiärbutyldimethylsilylether als Öl.

b) 14,17-Ethano-11 $\beta$ -(11-hydroxyundecyl)-17-hydroxyestra-4,9-dien-3-on

7,2 g Magnesiumspäne werden in 70 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und mit einer Lösung von 108 g 11-Bromundecyltertiärbutyldimethylsilylether in 140 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 1,5 h versetzt. Nach 1 h bei 40°C wird auf 0°C abgekühlt, mit 1,3 g Kupfer(I)chlorid versetzt, 0,5 h bei 0°C gerührt, eine Lösung von 10 g 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-14,17-ethanoestra-9(11)-en-17-ol (Scholz, S. et al. Liebigs Ann. Chem., (1989), S. 151 (13b)) in 80 ml Tetrahydrofuran zugegeben, 0,5 h bei 0°C weitergerührt. Dann wird eine gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben, 0,25 h bei 0°C gerührt, mit Essigester verdünnt, mit Natriumchloridlösung gewaschen und im Vakuum zur Trockne eingengt. Man erhält 14,2 g rohes 11 $\beta$ -(11-(Dimethyltertiärbutyldimethylsilyloxy)-undecyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-14,17-ethanoestra-9-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol. Das rohe 11 $\beta$ -(11-(Dimethyltertiärbutyldimethylsilyloxy)-undecyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-14,17-ethanoestra-9-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol wird in 70 ml Tetrahydrofuran mit 80 ml Eisessig und 40 ml Wasser 1,5 h bei 50°C Badtemperatur gerührt. Dann wird mit Essigester verdünnt, vier mal mit Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingengt und an Kieselgel mit Hexan/Essigester chromatographiert. Man erhält 4,8 g 14,17-Ethano-11 $\beta$ -(11-hydroxyundecyl)-17-hydroxyestra-4,9-dien-3-on,  $[\alpha]_D^{25} = -121,1^\circ$ , als Öl.

d) 11-(14,17-Ethano-17-hydroxy-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid

1,0 g 14,17-Ethano-11 $\beta$ -(11-hydroxyundecyl)-17-hydroxyestra-4,9-dien-3-on werden in 17 ml Aceton bei 0°C langsam mit 1,0 ml Jones-Reagens versetzt und 1 h gerührt. Zur Aufarbeitung werden 1,5 ml 2-Propanol zugegeben, im Vakuum zur Trockne eingengt, 0,1 n Salzsäure zugegeben, viermal mit Dichlormethan extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt. Man erhält 860 mg rohe 11-(14,17-Ethano-17-hydroxyestra-4,9-dien-3-on-11 $\beta$ -yl)-undecansäure als Schaum.

Die rohe 11-(14,17-Ethano-17-hydroxyestra-4,9-dien-3-on-11 $\beta$ -yl)-undecansäure wird in 15 ml Dichlormethan bei  $-10^\circ\text{C}$  mit 0,22 ml N-Methylmorpholin und 0,25 ml Chlorameisensäureisobutylester 0,5 h gerührt. Anschließend werden 0,27 ml N-Methyl-N-isopropylamin langsam zugetropft und 1 h bei 25°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingengt und an Kieselgel mit Dichlormethan/Aceton chromatographiert. Man erhält 655 mg 11-(14,17-Ethano-17-hydroxy-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid,  $[\alpha]_D^{25} = -106,1^\circ$ , als Öl.

e) 11-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid

500 mg 11-(14,17-Ethano-17-hydroxy-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid in 7 ml Dichlormethan werden bei 0°C mit einer Lösung von 0,26 ml Acetyl bromid in 0,51 ml Acetanhydrid langsam versetzt und 16 h bei 25°C gerührt. Dann wird mit Dichlormethan verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt. Man erhält rohes 11-(3,17-Diacetoxy-14,17-ethanoestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid als Öl.

Dieses Rohprodukt wird in 10 ml einer 1 normalen methanolischen Kaliumhydroxydlösung 1 h bei 25°C gerührt. Dann wird mit 1 n Salzsäure neutralisiert, im Vakuum eingengt, auf Wasser gegeben, viermal mit Dichlormethan extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingengt und an Kieselgel mit Dichlormethan/Aceton chromatographiert. Man erhält reines 11-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid,  $[\alpha]_D^{25} = +54,8^\circ$ , als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 126-8°C.

Beispiel 2

11-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl)-amid

a) 11-(14,17-Ethano-17-hydroxy-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl)-amid

860 mg rohe 11-(14,17-Ethano-17-hydroxyestra-4,9-dien-3-on-11 $\beta$ -yl)-undecansäure werden in 15 ml Dichlormethan bei  $-10^\circ\text{C}$  mit 0,22 ml N-Methylmorpholin und 0,25 ml Chlorameisensäureisobutylester 0,5 h gerührt. Anschließend werden 0,27 ml N-Methyl-N-2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutylamin langsam zugetropft und 1 h bei 25°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingengt und an Kieselgel mit Dichlormethan/Aceton chromatographiert. Man erhält 581 mg 11-(14,17-Ethano-17-hydroxy-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl)-amid,  $[\alpha]_D^{25} = -119,2^\circ$ , als Öl.

b) 11-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl)-amid

500 mg 11-(14,17-Ethano-17-hydroxy-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-

N-2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl)-amid in 7 ml Dichlormethan werden bei 0°C mit einer Lösung von 0,26 ml Acetyl-  
bromid in 0,51 ml Acetanhydrid langsam versetzt und 16 h bei 25°C gerührt. Dann wird mit Dichlormethan  
verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat  
getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt. Man erhält rohes 11-(3,17-Diacetoxy-14,17-ethanoestra-  
1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl)-amid als Öl.

Dieses rohe Amid wird in 10 ml einer 1 normalen methanolischen Kaliumhydroxydlösung 1 h bei 25°C  
gerührt. Dann wird mit 1 n Salzsäure neutralisiert, im Vacuum eingengt, auf Wasser gegeben, viermal mit  
Dichlormethan extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum zur  
Trockne eingengt und an Kieselgel mit Dichlormethan/Aceton chromatographiert. Man erhält reines  
11-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-2,2,3,3,4,4,4-heptafluor-  
butyl)-amid,  $[\alpha]_D^{25} = +67,1^\circ$ , als farbloses Öl.

### Beispiel 3

14,17-Ethano-11 $\beta$ -(11-N-methyl-N-isopropylaminoundecyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol

a) 14,17-Ethano-17-hydroxy-11 $\beta$ -(11-N-methyl-N-isopropylaminoundecyl)-estra-4,9-dien-3-on

1,0 g 14,17-Ethano-17-hydroxy-11 $\beta$ -(11-hydroxyundecyl)-estra-4,9-dien-3-on werden in 17 ml Dichlormethan  
bei -10°C mit 0,22 ml N-Methylmorpholin und 0,25 ml Chlorameisensäureisobutylester 0,5 h gerührt. Anschlie-  
ßend werden 0,27 ml N-Methyl-N-isopropylamin langsam zugetropft und 1 h bei 25°C gerührt. Zur Aufarbei-  
tung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser und Koch-  
salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingengt und an Kieselgel mit  
Dichlormethan/Aceton chromatographiert. Man erhält 702 mg 14,17-Ethano-17-hydroxy-11 $\beta$ -(11-N-methyl-N-i-  
sopropylaminoundecyl)-estra-4,9-dien-3-on,  $[\alpha]_D^{25} = -55,3^\circ$ , als Öl.

b) 14,17-Ethano-11 $\beta$ -(11-N-methyl-N-isopropylaminoundecyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol

500 mg 14,17-Ethano-17-hydroxy-11 $\beta$ -(11-N-methyl-N-isopropylaminoundecyl)-estra-4,9-dien-3-on in 7 ml  
Dichlormethan werden bei 0°C mit einer Lösung von 0,26 ml Acetyl-bromid in 0,51 ml Acetanhydrid langsam  
versetzt und 16 h bei 25°C gerührt. Dann wird mit Dichlormethan verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonatlö-  
sung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne  
eingengt. Man erhält rohes 3,17-Diacetoxy-14,17-ethano-11 $\beta$ -(11-N-methyl-N-isopropylaminoundecyl)-estra-  
1,3,5(10)-trien als Öl.

Dieses Rohprodukt wird in 10 ml einer 1 normalen methanolischen Kaliumhydroxydlösung 1 h bei 25°C  
gerührt. Dann wird mit 1 n Salzsäure neutralisiert, im Vacuum eingengt, auf Wasser gegeben, viermal mit  
Dichlormethan extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum zur  
Trockne eingengt und an Kieselgel mit Dichlormethan/Aceton chromatographiert. Man erhält reines 14,17-Et-  
hano-11 $\beta$ -(11-N-methyl-N-isopropylaminoundecyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol,  $[\alpha]_D^{25} = +39,4^\circ$ , als Schaum.

### Beispiel 4

9-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-nonyl-4,4,5,5,5-pentafluorpentyl-sulfoxid

a) 4,4,5,5,5-Pentafluorpentanol

Eine Lösung von 25 g 4,4,5,5,5-Pentafluorpent-2-en-1-ol (Kitazume, T. and Ishikawa, N. J. Am. Chem. Soc.,  
(1985), S. 5186) in 100 ml Essigester wird mit 100 mg Platindioxid unter einer Wasserstoffatmosphäre 1 Stunde  
geschüttelt. Dann wird der Katalysator abfiltriert und fraktionierend destilliert. Bei 133—135°C erhält man 22 g  
4,4,5,5,5-Pentafluorpentanol mit  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,86 (m, H<sub>2</sub>), 2,18 (m, H<sub>1</sub>) und 3,75 (t, J = 6,1 Hz, H<sub>1</sub>).

b) 4,4,5,5,5-Pentafluorpentylmercaptan

65 ml Azodicarbonsäureethylester werden mit einer Lösung von 107 g Triphenylphosphin in 800 ml Tetrahy-  
drofuran 0,5 Stunden gerührt, dann werden 30 ml Thioessigsäure sowie 20 g 4,4,5,5,5-Pentafluorpentanol in  
100 ml Tetrahydrofuran langsam zugesetzt und 1 Stunde bei 0°C sowie über Nacht bei 25°C gerührt und unter  
vermindertem Druck fraktionierend destilliert. Das so erhaltene 4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl-1-thioacetat wird mit  
100 ml einer 2N-Natriumhydroxydlösung 3 Stunden bei 100°C gerührt, abgekühlt mit 2N-Salzsäure auf pH 4  
gebracht, mit Diethylether extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im  
Vakuum eingengt. Man erhält 15 g rohes 4,4,5,5,5-Pentafluorpentylmercaptan als Öl.

c) 9-Brom-nonyl-4,4,5,5,5-pentafluorpentyl-sulfid

30 ml Azodicarbonsäureethylester werden mit einer Lösung von 50 g Triphenylphosphin in 400 ml Tetrahy-  
drofuran 0,5 Stunden gerührt dann werden 10 g rohes 4,4,5,5,5-Pentafluorpentylmercaptan sowie 12 g 9-Brom-  
nonanol in 48 ml Tetrahydrofuran langsam zugesetzt und 1 Stunde bei 0°C sowie über Nacht bei 25°C gerührt.  
Zur Aufarbeitung wird im Vakuum eingengt und an Kieselgel mit Hexan/Essigester chromatographiert. Man  
erhält 14 g 9-Brom-nonyl-4,4,5,5,5-pentafluorpentyl-sulfid als schwach gelbes Öl.

d) 9-(14,17-Ethano-17-hydroxy-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl)-nonyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentyl-sulfoxid

0,6 g Magnesiumspäne werden in 6 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und mit einer Lösung von 10 g 9-Brom-nonyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentyl-sulfid in 14 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 1,5 h versetzt. Nach 1 h bei 40°C wird auf 0°C abgekühlt, mit 0,13 g Kupfer(I)chlorid versetzt, 0,5 h bei 0°C gerührt, eine Lösung von 1,0 g 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldioxy)-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-14,17-ethanoestr-9(11)-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol (Scholz, S. et al. Liebigs Ann. Chem., (1989), S. 151 (13b)) in 8 ml Tetrahydrofuran zuge tropft und 0,5 h bei 0°C weitergerührt. Dann wird mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung zugegeben, 0,25 h bei 0°C gerührt, mit Essigester verdünnt, mit Natriumchloridlösung gewaschen und im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Man erhält 1,3 g rohes 9-(3,3(2,2-Dimethyltrimethyldioxy)-14,17-ethano-5,17-dihydroxyestr-9-en-11 $\beta$ -yl)-nonyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfid.

Das rohe Sulfid wird in 7 ml Tetrahydrofuran mit 8 ml Eisessig und 4 ml Wasser 1,5 h bei 50°C Badtemperatur gerührt. Dann wird mit Essigester verdünnt, vier mal mit Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingeeengt, in 15 ml Methanol gelöst, mit 440 mg Natriumperiodat behandelt, mit Essigester verdünnt, vier mal mit Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingeeengt und an Kieselgel mit Hexan/Essigester chromatographiert. Man erhält 985 mg 9-(14,17-Ethano-17-hydroxy-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl)-nonyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentyl-sulfoxid,  $[\alpha]_D^{25} = -75,3^\circ$ , als Öl.

e) 9-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-nonyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentyl-sulfoxid

500 mg 9-(14,17-Ethano-17-hydroxyestra-4,9-dien-3-on-11 $\beta$ -yl)-nonyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentyl-sulfoxid in 7 ml Dichlormethan werden bei 0°C mit einer Lösung von 0,26 ml Acetylbromid in 0,51 ml Acetanhydrid langsam versetzt und 2 h bei 25°C gerührt. Dann wird mit Dichlormethan verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Man erhält rohes 9-(3,17-Diacetoxy-14,17-ethanoestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-nonyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentyl-sulfoxid als Öl.

Dieses Rohprodukt wird in 10 ml einer 1 normalen methanolischen Kaliumhydroxydlösung 1 h bei 25°C gerührt. Dann wird mit 1 n Salzsäure neutralisiert, im Vakuum eingeeengt, auf Wasser gegeben, viermal mit Dichlormethan extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingeeengt und an Kieselgel mit Dichlormethan/Aceton chromatographiert. Man erhält reines 9-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-nonyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentyl-sulfoxid,  $[\alpha]_D^{25} = +43,2^\circ$ , als farbloses Öl.

Beispiel 5

10-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-decansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid

Nach der Methode aus Beispiel 1 wird durch Verwendung von 10-Bromdecyltertiärbutyldimethylsilylether statt 11-Bromundecyltertiärbutyldimethylsilylether das 11-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-decansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 112-4°C erhalten.

Beispiel 6

12-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-dodecansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid

Nach der Methode aus Beispiel 1 wird durch Verwendung von 12-Bromdodecyltertiärbutyldimethylsilylether statt 11-Bromundecyltertiärbutyldimethylsilylether das 11-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-decansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 107-9°C erhalten.

Beispiel 7

11-(3-Benzoyloxy-14,17-ethano-17-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid

1,0 g 11-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid werden in 11,3 ml Aceton bei 0°C mit 3,2 ml 0,1 n-Natronlauge und 0,3 ml Benzoylchlorid versetzt und 0,5 h bei 0°C nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird auf Natriumhydrogencarbonat gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingeeengt und an Kieselgel mit Hexan/Essigester chromatographiert. Man erhält 1,0 g 11-(3-Benzoyloxy-14,17-ethano-17-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid,  $[\alpha]_D^{25} = +42,1^\circ$ , als Schaum.

Beispiel 8

11-(14,17-Ethano-17-hydroxy-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid

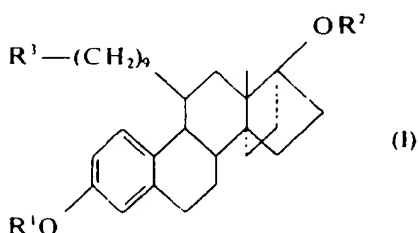
1,0 g 11-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-isopro-



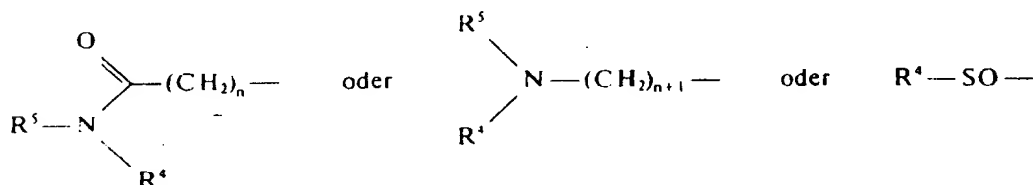
pyl)-amid werden in 10 ml Aceton mit 3 g Kaliumcarbonat und 0,3 ml Methyljodid versetzt und 5 h bei 50°C nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird auf Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingeeengt und an Kieselgel mit Hexan/Essigester chromatographiert. Man erhält 1,0 g 11-(14,17-Ethano-17-hydroxy-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid,  $[\alpha]_D^{25} = +56,8^\circ$ , als Schaum.

# Patentansprüche

## 1. 11 $\beta$ -substituierte 14,17-Ethanoestratriene der allgemeinen Formel I



worin R¹ für ein Wasserstoffatom, eine C₁—C₁₂-Alkanoyl-, eine Benzoyl-, eine gerad- oder verzweigt-kettige C₁—C₁₂-Alkyl-, eine C₃—C₇-Cycloalkyl- oder eine C₄—C₈-Alkylcycloalkylgruppe, R² für ein Wasserstoffatom oder eine C₁—C₁₂-Alkanoylgruppe und R³ für eine Gruppierung



stehen, wobei n 0, 1 oder 2 ist und R⁴ oder R⁵ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte C₁—C₈-Alkylgruppe, die auch teilweise fluoriert vorliegen kann, bedeuten.

## 2. Verbindungen nach Anspruch 1

11-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid, 11-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl)-amid,

14,17-Ethano-11 $\beta$ -(11-N-methyl-N-isopropylaminoundecyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol,

9-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-nonyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentyl-sulfoxid,

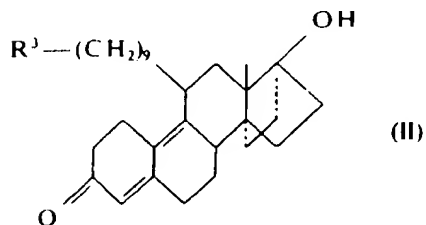
10-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-decansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid,

12-(14,17-Ethano-3,17-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-dodecansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid,

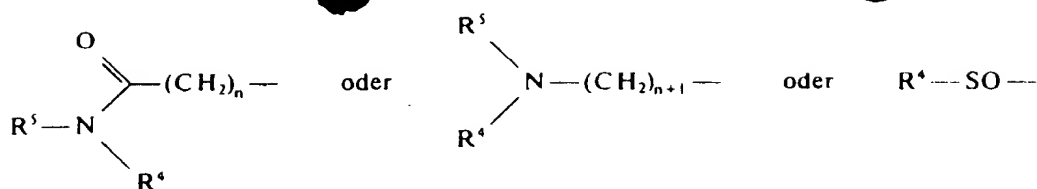
11-(3-Benzoyloxy-14,17-ethano-17-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid,

11-(14,17-Ethano-17-hydroxy-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-11 $\beta$ -yl)-undecansäure-(N-methyl-N-isopropyl)-amid.

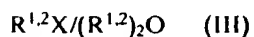
3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II



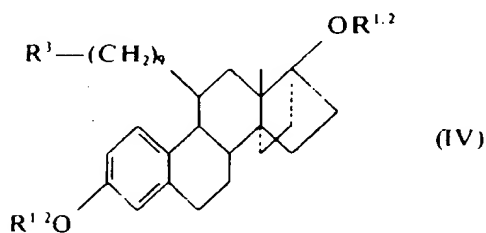
worin R³ die in Formel I angegebenen Bedeutungen



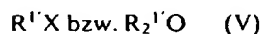
hat, mit einem Säurehalogenid/Säureanhydrid-Gemisch



worin  $\text{R}^{1,2}$  eine  $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ -Alkanoylgruppe sowie X ein Chlor- oder Bromatom bedeuten, zur entsprechenden 1,3,5(10)-Trien-3-hydroxy-Verbindung der allgemeinen Formel IV



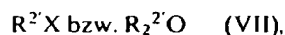
aromatisiert und diese anschließend gegebenenfalls partiell oder vollständig verseift, gegebenenfalls partiell in 3-Position oder vollständig in 3- und 17-Position mit einem Säurehalogenid oder -anhydrid der allgemeinen Formel V



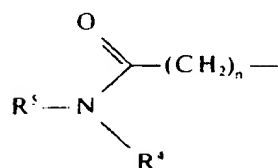
worin  $\text{R}^1$  eine  $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ -Alkanoyl- oder Benzoylgruppe sowie X ein Chlor- oder Bromatom bedeuten, verestert oder partiell in 3-Position mit einem Alkylhalogenid der allgemeinen Formel VI



worin  $\text{R}^{1''}$  eine gerad- oder verzweigt-kettige  $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ -Alkyl-, eine  $\text{C}_3 - \text{C}_7$ -Cycloalkyl- oder eine  $\text{C}_4 - \text{C}_8$ -Alkylcycloalkylgruppe sowie Y ein Chlor-, Brom- oder Iodatome bedeuten, verethert und gegebenenfalls in 17-Position mit einem Säurehalogenid- oder -anhydrid der allgemeinen Formel VII



worin  $\text{R}^2$  eine  $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ -Alkanoylgruppe sowie X ein Chlor- oder Bromatom bedeuten, verestert und wenn  $\text{R}^3$  für den Carbonsäureamidrest



steht gewünschtenfalls dessen Ketogruppe vollständig reduziert wird.

4. Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger enthalten.

5. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von Arzneimitteln.

- Leerseite -